

**Ursachentheorien der progressiven Muskeldystrophie
seit 1849**

Herbert Hans Dorn

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. A. Schrader

Ursachentheorien der progressiven

Muskeldystrophie seit 1849

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Herbert Hans Dorn

aus

Augsburg

Jahr

1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. F. Lahoda
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. A. Schrader
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	7. 12. 1978



4. Einleitung

- 1. Erwähnung des 1. bis 3. Verses
- 2. Bedeutung des 1. Verses
- 3. Bedeutung des 2. Verses

5. Meinen Eltern

- 1. Erwähnung des 4. bis 6. Verses
- 2. Bedeutung des 4. Verses
- 3. Bedeutung des 5. Verses

6. Meinen Eltern

- 1. Erwähnung des 7. bis 9. Verses
- 2. Bedeutung des 7. Verses
- 3. Bedeutung des 8. Verses

7. Meinen Eltern

- 1. Erwähnung des 10. bis 12. Verses
- 2. Bedeutung des 10. Verses
- 3. Bedeutung des 11. Verses

8. Meinen Eltern

- 1. Erwähnung des 13. bis 15. Verses
- 2. Bedeutung des 13. Verses
- 3. Bedeutung des 14. Verses

9. Meinen Eltern

- 1. Erwähnung des 16. bis 18. Verses
- 2. Bedeutung des 16. Verses
- 3. Bedeutung des 17. Verses

A.	<u>Einleitung</u>	1
1.	Entdeckung der Dmp und Definition	
2.	Klassifikation nach Walton und Natrass, und Becker	
B.	<u>Funktionsstörungen endokriner Drüsen als Ursache der Dmp</u>	5
1.	Symptome von Seiten des Endokriniums bei Dmp	
2.	Zusammenwirken von Endokrinium und sympathischen Nervensystem bei Dmp	
C.	<u>Störungen im autonomen Nervensystem als Ursache der Dmp</u>	8
1.	Grenzstrangexstirpation und Dmp	
2.	Erste Behandlungsversuche mit Adrenalin	
3.	Schwitzversuche mit Pilocarpin	
D.	<u>Funktionsstörung des Pankreas als Ursache der Dmp</u>	11
E.	<u>Die Dmp als Autoimmunkrankheit</u>	12
1.	Nachweis von Autoantikörpern in der Immunfluoreszenz	
2.	Zelluläre Antikörper als Auslöser der Dmp	
F.	<u>Veränderungen im Bindegewebe als Ursache der Dmp</u>	14
1.	Erhöhte Dephosphorylaseaktivität im Bindegewebe	
2.	Bedeutung der Xanthinoxydase bei Dmp	
G.	<u>Veränderungen zellulärer Membranstrukturen als Ursache der Dmp</u>	17
1.	Die Bedeutung des Insulins	
2.	Phospholipide und Energiestoffwechsel	
3.	Elektronenmikroskopische Untersuchungen an Zellmembranen	

H.	<u>Veränderungen an den Gefäßen als Ursache der Dmp</u>	20
1.	Erste arteriographische Untersuchungen	
2.	Die Bedeutung der Ischämie für die Entstehung der Dmp	
3.	Vasoaktive Substanzen und Dmp	
I.	<u>Störungen des motorischen Nervensystems als Ursache der Dmp</u>	25
1.	Veränderte Reizantwort bei Dmp	
2.	Verringerung der Zahl der Motoneurone	
3.	Nervenprotein als Antigen	
4.	Ergebnisse von Gewebekulturen und Transplantationsexperimenten	
K.	<u>Diskussion</u>	29
1.	Überprüfungsuntersuchungen	
2.	Wertung der Theorien	
L.	<u>Zusammenfassung</u>	34
M.	<u>Zeittafel</u>	35
N.	<u>Literaturverzeichnis</u>	38

A. Einleitung

Die progressiven Muskeldystrophien bilden eine Gruppe genetisch bedingter Muskelerkrankungen, die gekennzeichnet sind durch zunehmende Schwäche sowohl der proximalen Extremitätenmuskeln als auch der Muskeln des Schulter- und Beckengürtels.

Die ersten ausführlichen Beschreibungen dieser Krankheitsbilder stammen wohl von den Italienern Coste und Gioja 1838, (belegt in "Schmidt's Jahrbücher der in- und ausländischen gesamten Medizin") (62). Bell, Partridge und Little, (zit. nach Gowers 1879), als auch Darwall, (zit. nach Aran 1850), sollen noch frühere Schilderungen gegeben haben (37). Duchenne de Boulogne (28,29) vertrat erstmals 1849 die Ansicht, daß es eine Gruppe progressiver Muskelerkrankungen gibt, die nicht auf Grund einer Störung des zentralen oder peripheren Nervensystems entstehen, sondern deren Ursprung rein myopathischer Natur ist.

Erst im Jahre 1884 prägte Wilhelm Erb (32,33) den Begriff der "Dystrophia musculorum progressiva" als einheitliches Muskelleiden, das unabhängig ist vom Nervensystem.

Bereits 1885 wiesen Landouzy und Dégérine (48) bei der Beschreibung ihres facio-scapulo-humeralen Typs der Dmp auf die dominante Vererbung ("hérédité directe") hin, die sie über 5 Generationen verfolgen konnten. Doch erst die intensive Vererbungsforschung und die Erfassung ganzer Sippen zu Beginn der 30er Jahre unseres Jahrhunderts eröffnete die Möglichkeit, den verschiedenen Formen der Dmp auch verschiedene Erbgänge zuzuordnen. Heute besteht außer der mehr nach klinischen Gesichtspunkten ausgerichteten Klassifikation von Walton und Natrass (1955) (70) die rein auf der Vererbungslehre aufbauende Klassifikation von Becker (1958) (5).

Klassifikation nach Walton und Natrass (1955)

1. Duchenne-Typ

Die Vererbung ist X-chromosomal-recessiv. Die Erkrankung beginnt meist innerhalb der ersten 3 Lebensjahre. Zuerst wird immer der Beckengürtel befallen, im weiteren Verlauf auch der Schultergürtel. Es kommt zu einer schnellen Ausbreitung des Leidens und einer Verschlechterung des Krankheitsbildes. Die meisten Patienten sterben vor dem 20. Lebensjahr.

2. Gliedergürteltyp

Die Vererbung ist autosomal-recessiv. Die Erkrankung beginnt in mittleren Lebensjahren. Zuerst wird der Beckengürtel o d e r der Schultergürtel befallen, fortschreitend von unten nach oben oder umgekehrt. Der Verlauf ist wesentlich milder als beim Duchenne-Typ. Nach langjähriger Krankheit verfallen die Patienten und sterben früher oder später.

3. Facio-scapulo-humeraler Typ

Die Vererbung ist autosomal-dominant. Die Erkrankung kann in jedem Alter beginnen. Zuerst wird die Gesichtsmuskulatur und der Schultergürtel befallen, später dehnt sich das Leiden auf den Beckengürtel aus. Die Krankheit verläuft sehr leicht und gutartig, die Patienten haben eine fast normale Lebenserwartung.

(Modifiziert nach Heyck/Laudahn und Pearson)

Klassifikation nach Becker (1958)

1.a) Geschlechtsgebunden (X)-recessive Form

Die Krankheit beginnt früh. Sie befällt den Beckengürtel mit aufsteigendem Verlauf. Der Tod tritt spätestens zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr ein.

1.b) Geschlechtsgebunden (X)-recessive Form

Es handelt sich um einen primären Befall des Beckengürtels. Die Krankheit beginnt zwischen dem 12. und 25. Lebensjahr und zeigt einen langsamen Verlauf.

2. Autosomal-recessive Form

Die Krankheit beginnt zwischen dem 2. und 40. Lebensjahr. Das Leiden breitet sich vom Beckengürtel auf den Schultergürtel aus und zeigt einen gutartigen Verlauf.

3. Autosomal-dominante Form

Die Krankheit beginnt zwischen dem 7. und 25. Lebensjahr. Sie geht vom Gesicht aus und greift über auf die Schulter- und Beckenmuskulatur. Dieses Leiden hat die beste Prognose von allen Formen.

(Modifiziert nach Heyck/Laudahn und Pearson)

Die französischen und deutschen Ärzte welche zu Ende des 19. Jahrhunderts die verschiedenen Krankheitsbilder der Dmp beschrieben, forschten natürlich auch nach den Ursachen dieser seltsamen Krankheit.

Meryon meinte, es könnte sich um eine idiopathische Krankheit des Muskels handeln, die vielleicht auf einer Störung in der Ernährung der Muskulatur beruhe (55).

Duchenne (28,29) vermutete den Ursprung der Krankheit zuerst im Muskel selbst, jedoch mit einer im Gehirn gelegenen übergeordneten Ursache. Auf Grund von Sektionsbefunden Charcotiers (27) der bei einigen Fällen von Dmp Veränderungen in den vorderen Spinalwurzeln fand, änderte Duchenne seine Meinung und vertrat fortan die Theorie von der neuralen Genese der Dmp.

Auch Erb (57) hielt "die Annahme von der primär trophischen Natur (der Dmp) für eine verfrühte". Er hielt funktionelle Störungen trophischer Zentren in Rückenmark für möglich, die dann zu Veränderungen in den Muskeln führten und bezeichnete dies als "Trophoneurose der Muskeln". Des weiteren hielt er "die Ansicht von der neuropathischen Genese der Dystrophie.... für eine wohl diskutierbare".

Seit den ersten Beschreibungen der Dmp versuchten Ärzte auf der ganzen Welt die Ursachen dieser Krankheit zu ergründen. Manche Theorien erwiesen sich als nicht haltbar, doch viele gaben neue Denkanstöße und wiesen die Richtung für neue Untersuchungen. In dieser Arbeit soll nun eine zusammenfassende Darstellung der Ursachentheorien der Dystrophia musculorum progressiva gegeben werden.

B. Funktionsstörungen endokriner Drüsen als Ursache der Dmp

Barsickow (4) war 1872 der Erste, der aus seinen Untersuchungen an 24 Fällen von Dmp den Schluß zog, es könnte sich bei dieser Muskelkrankheit um eine Störung im Bereich des sympathischen Nervensystems unter Einschluß der endokrinen Drüsen handeln. Er beobachtete rheumatische Beschwerden, braunpigmentierte Haut, Vitiligo, manchen Patienten schiefen Finger und Zehen ein, wurden kalt, weiss und wachsfarben. Des weiteren begann bei einigen Fällen die Dmp erst in der Menopause. Diese Beobachtungen veranlaßten Barsickow zu seiner Annahme, die Dmp sei eine Endokrinopathie.

Erb (33) sah eine einzige Heilung der Dmp bei einem jungen Mädchen, das als Kind unter dieser Krankheit gelitten hatte. Er und Marina (50), der einen ähnlichen Fall beobachtet hatte, führten die Heilung bei beiden Patientinnen auf die normale Entwicklung der Mädchen zurück, d.h. dem normalen Beginn der Menstruation folgte eine Normalisierung der inneren Sekretion. Auch Jendrassik (41) beschreibt einen Fall, bei dem kurz vor Beginn der Pubertät der dystrophische Prozeß stoppte. Nach Einsetzen der Menstruation wurde die Patientin vollkommen gesund, sogar die Kniereflexe erschienen wieder. Levi und Rothschild (49) beobachteten eine Gesundung nach Gabe von Hypophysenextrakt.

Bailey und Jelliffe (3) erfuhren von Patienten mit Pinealtumoren, daß sie Schwierigkeiten beim Gehen hätten. Eine Hypotonie der Beinmuskeln war jedoch nicht nachweisbar. Auch andere Autoren beschrieben bei Tumoren oder Zysten in der Zirbeldrüse

typische Symptome der Dmp, wie Muskelschwäche in den Beinen oder auch am ganzen Körper und auch Kontrakturen. Timme (67) beobachtete bei Unterfunktion der Hypophyse unterentwickeltes Knochengewebe zusammen mit Schwäche der Muskulatur und überschießende Entwicklung von Fettgewebe.

Cannon (14) sah bei Nebenniereninsuffizienz stark ausgebildete Muskelschwäche. Auch Schilddrüseninsuffizienz verursachte nach seinen Beobachtungen durch Einflußnahme auf den Stoffwechsel Veränderungen in den Gelenken, die zu Kontrakturen an Muskeln und Sehnen und anschließender Unbeweglichkeit führten.

Fügt man die Symptome der einzelnen Endokrinopathien zusammen, so erhält man das typische Bild der Dmp, was Timme (67) zu dem Schluß veranlaßte, die Ursache dieser Krankheit sei endokriner Natur.

Zur selben Annahme kamen Janney, Goodhart und Isaacson (40), die bei ihren 9 Fällen von Dmp außer der Störung im Kreatin-Kreatininstoffwechsel eine konstante Hypoglykämie und verzögerte Kohlenhydratverwertung fanden. Sie beobachteten aber auch eine trophische Veränderung der Haut, Haare und Nägel. Röntgenaufnahmen zeigten eine Auflockerung des Schädels und der langen Knochen. Überhaupt eine Unterentwicklung des Knochengewebes. Diese Ergebnisse erklärten die Autoren mit einer Störung der Funktion endokriner Drüsen.

Auch Bramwell (12) wies in seiner berühmten "Bradshaw Lecture on the muscular dystrophies, sympathetic system and endocrine gland" auf eine mögliche Beziehung hin, zwischen der Dmp und dem autonomen Nervensystem einerseits und der Dmp und den endokrinen Drüsen andererseits.

Er bezeichnete die Ansicht von der myopathischen Natur der Dmp als falsch und richtete die Aufmerksamkeit auf die 2-fache Innervation des Skelettmuskels. Die motorischen Nerven sind

mit aktiver Bewegung beauftragt, die sympathischen Nerven hätten die Aufgabe, die passive Stützung des Skelettapparates zu gewährleisten. Bezüglich der Lokalisation der Dystrophie meinte er, prädisponierte Muskeln seien jene, welche sich früh im Fötus entwickelten, die regressiven Muskeln, welche sich im Laufe der Evolution zurückgebildet haben, und vor allem diejenigen Muskeln, die dazu beitragen das knöcherne Skelett zu stützen. Die histologischen Veränderungen ließen sich leichter erklären, wenn man für die Degeneration der Muskelfasern und die Vermehrung des Bindegewebes eine gemeinsame Ursache annähme. Der allmähliche Verlust der Kraft könne auf ein direktes Einwirken der sympathischen Nerven zurückgeführt werden oder aber auf eine sekundäre Beeinträchtigung der somatischen Nerven durch Veränderungen im Muskel- und Bindegewebe, die wiederum durch Störungen der sympathischen Nervenversorgung verursacht sind.

Pseudohypertrophie tritt nicht immer auf und sei deswegen kein allgemeines, sondern individuelles Zeichen, das auf eine zusätzliche relative Hypophyseninsuffizienz zurückzuführen wäre. Es gäbe aber Hinweise, daß eine Verbindung zwischen Hypophysenstörungen und Dmp bestehe, ebenso könnten Störungen der Zirbeldrüse und anderer endokriner Drüsen beteiligt sein. Die Wahrscheinlichkeit sei aber größer, daß alle diese Störungen auf eine Ursache zurückzuführen sind, als daß die Dmp die Folge von Störungen im Endokrinium ist.

C. Störungen im autonomen Nervensystem als Ursache der Dmp

Hitzig (38) fand als Erster bei der Sektion eines an Dmp Verstorbenen Veränderungen am Halssympathikus.

Hartung (35) beobachtete nach Exstirpation des Halsreststranges eine Schwäche im korrespondierenden Arm, der später die Atrophie der Muskulatur folgte.

Die bedeutendsten Untersuchungen über den Einfluß des autonomen Nervensystems auf die Entstehung der Dmp stammen jedoch von dem Japaner Ken Kuré (45). Er behauptete, die Dmp werde durch eine Läsion der autonomen Innervation des willkürlichen Muskels hervorgerufen.

Bei seinen Tierexperimenten an Hunden trat nach Exstirpation des Bauchgrenzstranges die Muskeldystrophie in der Oberschenkelmuskulatur auf. Die Entwicklung der Veränderungen wurde beschleunigt, wenn man gleichzeitig die entsprechenden Spinalganglien zerstörte. Ken Kuré führte diesen Effekt auf die Entfernung des Zwischenganglions der parasympathischen Fasern in der Hinterwurzel zurück. Diese Schädigung des Parasympathikus fördere also das Fortschreiten der Dmp. Andererseits sagte Kuré, könne bei einer Zerstörung des Sympathikus, der Parasympathikus vikariierend einspringen, weshalb nicht jedesmal nach Grenzstrangexstirpation Muskeldystrophie auftreten müsse.

Nur bei 6 von 21 Patienten konnte Kuré (46) einige Monate nach Entfernung des Halssympathikus typische dystrophische Veränderungen am M. trapezius, M. deltoideus und M. pectoralis maior beobachten. Bezüglich der typischen Lokalisation der Muskelveränderungen bei Dmp fand Kuré, daß der Gehalt an Kreatin der kleinen Handmuskeln und der Unterarmmuskeln weit geringer war als jener der Oberarm-, Oberschenkel-u.

langen Rückenmuskeln, die ja bevorzugt vom dystrophischen Geschehen befallen werden. Des weiteren konnte er am Zwerchfell des Hundes durch Steigerung des Sympathikotonus eine Vermehrung des Kreatingehaltes, durch Verminderung desselben auch eine Abnahme des Kreatins beobachten. Je mehr sympathische Fasern einen Muskel versorgten, desto größer sei der Gehalt an Kreatin, desto eher werde der Muskel von der Dystrophie befallen.

An zwei Leichen bei denen Muskeldystrophie festgestellt worden war, beobachtete Kuré ziemlich deutliche Veränderungen des Grenzstranges und der sympathischen Fasern im peripheren Nerven. Nach Kuré ist es möglich daß die Dmp auch durch eine Affektion der autonomen Innervation des Muskels hervorgerufen wird. Für den Ort der Läsion gäbe es verschiedene Möglichkeiten:

- 1.) Veränderung der Boeke'schen
akzessorischen Endplättchen
- 2.) Veränderung des Grenzstranges und
der sympathischen od. parasympathischen
Fasern im peripheren Nerven
- 3.) Läsion der autonomen Kerne im
Rückenmark

Als Ergebnis seiner Untersuchungen am sympathischen Nervensystem setzte Kuré das Adrenalin in der Behandlung der Dmp ein.

Auch Stefan Weisz (71) eignete sich diese Behandlungsmethode an. Bei Dmp ist bekanntlich die Erregbarkeit des Muskels herabgesetzt. Weisz spritzte nun seinen Patienten Adrenalin und

maß den Erfolg der Behandlung an der Verkürzung der motorischen Chronaxie. Neben der besseren Erregbarkeit des dystrophischen Muskels nach Adrenalinzufuhr konnte er zugleich eine deutliche Besserung im klinischen Bild feststellen.

Da Kuré's Untersuchungen auf einen Zusammenhang zwischen der Dmp und dem autonomen Nervensystem hinwiesen, die Neigung der Dystrophiker zu Schweißausbrüchen ebenso bekannt war, wie die Tatsache, daß die Schweißsekretion vollkommen dem vegetativen Nervensystem untersteht, führte Rottmann (60) 1935 an seinen Patienten Schwitzversuche mit Pilocarpin durch. Je weiter der dystrophische Prozeß fortgeschritten war, desto später traten unter den Versuchsbedingungen Schweiß an umschriebenen Körperstellen auf, während sie an anderen Hautpartien ganz ausblieben.

Rottmann untersuchte die Haut auch histologisch und entdeckte Auflockerungen des umgebenden Bindegewebes der Gefäße mit beträchtlicher Kernvermehrung und zelligen Infiltraten. Diese bestanden aus Lymphozyten und auch Plasmazellen, was er als Ausdruck eines primären chronischen Reizzustandes wertete. Insgesamt kam Rottmann zu dem Schluß, daß es sich bei der Dmp wahrscheinlich "um kein hereditäres degeneratives Leiden handelt, sondern vielmehr die Ursache in einer angeborenen Minderwertigkeit der autonomen Muskel- und Drüseninnervation gegenüber schädigenden Einflüssen zu suchen ist" (61).

I. Funktionsstörung des Pankreas als Ursache der Dmp

Meldolesi (8,52) beobachtete 9 Jahre lang 100 Fälle von Muskeldystrophie. Er kam bei seinen Untersuchungen zu folgender Ansicht: Die Dmp sei die Folge einer primären Störung im Pankreas. Durch diese Pankreasinsuffizienz verringere sich die Sekretion von Trypsin und Lipase. Die ungenügende Proteinverdauung und die mangelhafte Aufnahme von Eiweiß führten zu einem Abbau der Proteinreserven im Muskel. Dieser Nährstoffmangel führe dann im Laufe der Zeit zur Dystrophie. Bei den Untersuchungen Meldolesi's erreichten die Sekretionskurven für Lipase, Diastase und Trypsin keine normale Höhe. Viele Patienten zeigten eine verringerte Dextrosetoleranz, die Stühle enthielten vermehrt Neutralfette und Fettsäuren. Die totale Stickstoffausscheidung war niedrig und unabhängig von der aktuellen Proteinaufnahme. Bei seiner Behandlung der Dmp mit Pepsin-Pankreatin, Insulin und Dextrose konnte Meldolesi nur geringe Erfolge verbuchen.

E. Dmp als Autoimmunkrankheit

Mittelbach und Pongratz (56) wiesen mit Hilfe der Immunfluoreszenz an biotisch gewonnenem Muskelmaterial von Dystrophikern das Vorhandensein von Autoantikörpern nach. Es zeigte sich eine deutliche spezifische Reaktion mit Anti-Gamma-G-Serum. Bei fortgeschrittenen Fällen mit erheblichem Zerfall der Muskelfasern waren auch Reaktionen mit Anti-Beta-IC-Serum und die Anwesenheit von Antikörper-Gamma-A und Antikörper-Gamma-M zu beobachten. Ebenso wie im dystrophischen Muskel fanden sich auch im umgebenden Bindegewebe spezifische Fluoreszenzen.

Diese Ergebnisse ließen auf Antikörper schließen, die gegen die Proteine der Muskelfasern gerichtet sind. Da im Serum kein Antikörpernachweis gelang, handelte es sich um zellgebundene Antikörper. Diese entstehen wahrscheinlich dadurch, daß primär Muskelprotein in die Blutbahn austritt und durch seine vorübergehende Anwesenheit im Blut den Organismus zur Antikörperbildung anregt. Es müßte also bereits eine Lücke im Sarkolemm Schlauch vorhanden sein um die Entstehung von Autoantikörpern zuzulassen, d.h. es handelt sich hier um ein sekundäres immunologisches Geschehen. Bei den Fluoreszenzen im umgebenden Bindegewebe handelte es sich wahrscheinlich um Antigen-Antikörper-Komplexe, die im Rahmen des Muskelzerfalls hier liegenblieben.

K.Zöch (73) beschrieb einen Fall von Muskeldystrophie, welche traumatisch entstanden sein soll und zog dafür die Möglichkeit eines Autoimmungeschehens in Betracht. Der Patient, in dessen Familie keine Muskel- oder Erbkrankheiten bekannt waren, erlitt ein schweres stumpfes Muskeltrauma im Bereich des Schultergürtels und entwickelte nach 3 Monaten das Krankheitsbild einer Dmp.

Nach Zöch ist der Sarkolemmschlauch die physiologische Barriere, welche die Entstehung einer Immuntoleranz gegen das Sarkoplasma im Feten verhindert. Wird nun diese Schranke geschädigt, z.B. durch eine Muskelquetschung, so tritt Sarkoplasma in Blut- und Lymphwege über. In den antikörperbildenden Zentren Milz und Lymphknoten kommt es nun zur Produktion sowohl humoraler als auch zellulärer Antikörper. Die zellulären Antikörper dringen durch die geschädigte Membran in das Muskelgewebe ein und führen zur Antigen-Antikörperreaktion, was zur Entwicklung der Dmp führt.

Tal und Liban (66) ziehen ebenfalls einen Autoimmunvorgang als Auslöser der Dmp in Betracht. Sie spritzten Meerschweinchen und Ratten homologes und heterologes Muskelmaterial. Die Tiere zeigten Gewichtsverlust, Muskelschwund, Schwäche und manchmal vollkommene Lähmungen, vor allem an den Hinterläufen. Der histologische Befund zeigte Ähnlichkeiten mit dem beim Mäusestamm 129 mit vererbbarer Muskeldystrophie, und beim Menschen, bis auf die Tatsache, daß keine interstitielle Fibrosierung und kein Ersatz des Muskelgewebes durch Fett zu beobachten war. Die Autoren kommen aus ihren Untersuchungen zu der Vermutung, daß eine frühere Exposition gegen Muskelantigen oder ein unspezifischer Muskeldefekt bei konstitutionell reaktiven Individuen über einen Autoimmunprozeß zu irgendeiner Form der primären Myopathie führen könne.

F. Veränderungen im Bindegewebe als Ursache der Izi

1868 berichtete Duchenne (29) über Untersuchungen an bioptisch gewonnenem Muskelmaterial. Er erkannte damals schon die Vermehrung des Muskelbindegewebes und äußerte die Vermutung, daß der Krankheitsprozeß vom interstitiellen Bindegewebe ausgehen könne. 1959 fanden Bourne und Golarz (10) bei ihren Untersuchungen im Bindegewebe dystrophischer Muskeln eine hohe Aktivität des Enzyms 5-Nukleotidase, welches Adenosinmonophosphat dephosphoryliert. Im normalen Muskel ist die Aktivität dieses Ferments sehr gering. Des weiteren entdeckten sie, daß das abnorme Bindegewebe vor allem Di-phospho-pyridinnukleotide und in geringerem Ausmaß Tri-phospho-pyridinnukleotide dephosphorylierte. Nicht angegriffen wurden Kreatinphosphat, Zwischenstufen im Glucosestoffwechsel wie Glucose-1- und Glucose-6-phosphat, sowie die Coenzyme Riboflavin-5-phosphat und Pyridoxalphosphat.

Die Anwesenheit von Enzymen, welche Verbindungen zerstören, die lebensnotwendig für den Stoffwechsel des Muskels sind, könnte eine Bedeutung für die Genese der progressiven Muskeldystrophie haben. Bourne und Golarz zogen folgende Möglichkeiten in Betracht:

- 1.) Es besteht ein Mangel an energiereichen Bindungen im normalen Stoffwechsel der Muskelfasern. Der Mehrbedarf, der über Gefäße und Lymphwege kommen soll, wird jedoch bereits im Bindegewebe des Muskels dephosphoryliert.
- 2.) Es besteht ein Defekt in der Sarkolemmembran. Die energiereichen Bindungen diffundieren aus der Muskelzelle ins Bindegewebe und induzieren die Synthese von Enzymen, welche sie wiederum hydrolysieren.

- 3.) Die excessive Produktion von hydrolysierenden Enzymen im Bindegewebe führt zu ihrer Diffusion und zu ihrer Anheftung an die Muskelfasern. Können diese Enzyme nun durch die Sarkolemmbran in die Muskelfaser eindringen, so erfolgt ein kompletter Block des Stoffwechsels der Muskelfaser.

Diese Anhäufung von Phosphatasen könnte sowohl die Struktur der Muskelfaser, als auch die Funktion der selektiven Permeabilität zerstören. Hiermit läge der Defekt bei den progressiven Muskeldystrophien nicht im Muskel selbst, sondern im umgebenden Bindegewebe.

Unterstützung findet diese Theorie auch bei Lahoda (47). Er beobachtete bei Dmp erhöhte Harnsäurewerte die auf vermehrter Harnsäurebildung beruhen könnten. Nach Hemmung der Xanthinoxidase fiel das Hypoxanthin ab, während es bei Kontrollpersonen anstieg. Lahoda führt dieses Verhalten darauf zurück, daß die Xanthinoxidase neben der Oxydation der Oxypurine zu Harnsäure einen Einfluß auf die enzymatische Aktivität des abnormen Bindegewebes ausüben bzw. dessen Entstehung induzieren könne.

Nach Zicha, Scheurer und Braunhofer (72) könnte die erhöhte Aktivität der Dephosphorylase auch auf einer gestörten Fermentinduktion durch eine Genanomalie beruhen. Die folgende Änderung der Permeabilität und des Elektrolytgleichgewichtes wären sekundäre Erscheinungen. Das Manifestwerden, die Schwere des Krankheitsbildes und der Verlauf der Dmp könnten jedoch von zusätzlichen exogenen und endogenen Faktoren bestimmt werden. Bei ungenügender Penetranz der genetisch verankerten

Merkmale gewannen diese Einflüsse (Traumen, hormonelle Dysfunktionen) pathogenetische Bedeutung, d.h. wenn das Krankheitsbild latent geblieben oder im Stadium der Kompensation erhalten ist. Damit könnte man Erkrankungen in späteren Lebensjahren ebenso erklären wie den Effekt verschiedener therapeutischer Maßnahmen mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus.

G. Veränderungen zellulärer Membranstrukturen als Ursache der Dmp

Untersuchungen an Membranen von Muskelzellen führten Elietz (7) zu folgender Theorie für die Entstehung der Dmp:

Die Muskelzellmembran bei Dmp ist nicht allein durchlässig für Stoffe die in der Zelle sind, sondern vor allem weniger durchlässig für den Einstrom von Stoffen in die Zelle. Da hierdurch auch weniger Glucose in die Zellen einströmen kann, wird die Glykolyse durch Substratmangel gehemmt und es wird weniger ATP gebildet, welches zur Aufrechterhaltung des Stoffwechsels der Zelle unbedingt nötig ist. Ein chronischer Mangel an ATP führt notwendigerweise zur Degeneration der Muskelfasern.

Seine Untersuchungen ergaben eine verringerte Wirkung des Hormons Insulin, das ja für den Glucosetransport in die Zelle verantwortlich ist. Bei Therapie mit Glucose-Insulin-Infusionen wurden Erfolge erzielt, und auch die Membrandurchlässigkeit für Zellfermente herabgesetzt. Die CPK im Blut fiel während der Therapie stark ab, außerdem der Serumphosphor, was die Phosphorylierung der Glucose und damit ihre metabolische Wirksamkeit anzeigte. Auch das Serumkalium fiel ab, was zeigte, daß die Zelle in der Lage war, wieder Kalium zu retinieren. Nach der Infusion gingen die Werte wieder auf die Ausgangspositionen zurück, es wurde also nur Substitution betrieben und keine Heilung.

Die umfassendsten Arbeiten über Aktivitätserhöhungen von Enzymen bei Dmp stammen von Dreyfus und Schapira (26). Sie fanden bei der Mehrzahl ihrer Patienten Aktivitätserhöhungen im Serum von ALD, CPK, GOT, GPT und LDH.

Bereits 1959 entdeckte Ebashi (30), daß die CPK, die fast ausschließlich im Muskel vorkommt, bei der Dmp besonders hohe Aktivitätssteigerungen zeigt.

Patienten mit Typus Duchenne zeigen bei ALD, GOT, GPT, CPK und LDH die stärksten Aktivitätssteigerungen. Diese Erhöhung unterscheidet sich signifikant von der des Gliedergürteltypus. Jedoch zeigen auch die Gliedergürtel- und die facio-scapulo-humerale Form noch gegenüber der Norm signifikant erhöhte Enzymaktivitäten.

Bis ein aus der Muskelzelle stammendes Enzym im Serum nachgewiesen werden kann, legt es folgenden Weg zurück: Vom Intrazellularraum durch die Zellmembran in den Extrazellularraum, von da geht es dann durch die Kapillarwand direkt ins Blut. Für die Reihenfolge des Austritts der Enzyme aus der Zelle ist in erster Linie die verschiedene Strukturbindung und vielleicht auch das Molekulargewicht verantwortlich.

Am Aufbau der Enzymbindungen in den Mikrovilli und der Cristae mitochondriales sind Phospholipide beteiligt. Phospholipide sind auch Bausteine der Membranen der zellulären Strukturen. Die Synthese von Phospholipiden in den Mitochondrien verläuft endotherm, ist also ATP-abhängig. Damit hängt die Stabilität der Enzymbindungen von der oxidativen Phosphorylierung, d.h. vom Energiestoffwechsel ab. Je weniger ATP vorhanden ist, umso weniger Phospholipide werden produziert. Der Energiestoffwechsel seinerseits ist jedoch über Lipide und Fettsäuren an die Atmungskette gekoppelt. Nun benötigt aber der Kalium- und Natriumtransport durch die Zellwand auch Energie. Im dystrophischen Muskel ist K^+ vermindert und Na^+ vermehrt. Ebenso verliert die Zelle unter dem Einfluß stoffwechselblockierender Faktoren Fermente. Bei Dmp tritt demnach ein Enzymverlust der Muskelzellen auf, besonders aus dem zytoplasmatischen Raum und auch aus den Mitochondrien. Dieses Fermentdefizit verläuft proportional der verminderten Energie.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen von Kleine und Chlond (44) zeigten an den Mitochondrien Fetteinlagerungen, Abnahme der Cristae, überhaupt eine Abnahme der Mitochondrienzahl und Verminderung des tubulären endoplasmatischen Retikulums bei lichtmikroskopisch normalen Zellen. Später verschwindet das tubuläre ER, dafür entsteht ein rauhes vesikuläres ER mit Bläschen oder Granula. In der Zellmembran klaffen dann bis zu $5\ \mu$ große Spalten durch welche die bei Dmp im Serum beobachteten Enzyme durchgehen könnten. Es ist auch eine vermehrte Stoffwechselaktivität von Zellen des umgebenden Bindegewebes und der Kapillaren zu beobachten. Kleine und Chlond (44) halten es für möglich, daß die Ursache der Dmp in einer Störung des Zellstoffwechsels zu suchen ist, und zwar an der Stelle, an der Elektronen- und Energietransport an die Atmungskette gekoppelt sind. Als Argumente für ihre Theorie ziehen sie die verminderte ATP-Konzentration heran, ebenso wie den verringerten Umsatz von Kreatinin und die durch Austritt aus der Zelle verminderte Aktivität der CPK.

Ein weiterer Hinweis für eine Zellmembranstörung als Ursache der Dmp stammt von Attley (1) und Matheson (51). Sie entdeckten, daß sich die Erythrozyten von Dystrophikern und gesunden Menschen durch die Zusammensetzung der Membranen mit Fettsäuren und Phospholipiden unterscheiden. Elektronenmikroskopische Untersuchungen enthüllten strukturelle Unregelmäßigkeiten der Erythrozytenmembranen bei Patienten mit Duchenne'scher Muskeldystrophie. Überträgerinnen dieser X-rezessiven Erbkrankheit hatten um die Hälfte weniger veränderte Erythrozyten im Blut als Patienten mit manifester Dmp. Es zeigte sich, daß Calciumzufuhr bei hohen pH-Werten zu ähnlichen Veränderungen der Oberflächenstruktur bei Erythrozyten führte. Es wäre also möglich, daß bei der Dmp eine Störung der Lipidmembranen von Blut- und Muskelzellen eine abnorme Elektrolytverteilung fördert. Diese Störung im Elektrolythaushalt hätte schwerwiegende Folgen für die Kopplung von Erregung und Kontraktion, und den Muskel überhaupt, und könnte im Laufe der Zeit zu den bei Dmp beobachteten Veränderungen führen.

H. Veränderungen an den Gefäßen als Ursache der Dmp

Démos und Ecoiffier (24) beobachteten bei Patienten mit Dmp häufige und früh einsetzende Durchblutungsstörungen, was sie zu arteriographischen Untersuchungen veranlaßte. Sie fanden eine konstante Verzögerung der Füllung der Arterien und Venen mit dem injizierten Kontrastmittel. Unter Vollnarkose verschwand dieses Phänomen. Die Untersucher hielten dies für eine spezifische funktionelle Störung des Gefäßsystems. 1963 berichtete Démos (23) über Durchblutungsstörungen bei den Eltern dystrophischer Kinder, besonders bei den Müttern und Schwestern der Patienten. Es fielen ihm vor allem eine relative Häufigkeit des Raynaud-Syndroms auf sowie eine Verkürzung der Durchblutungszeit, d.h. des Zeitraumes, den das Blut zur Durchströmung des Kapillarbettes und der intramuskulären Anastomosen benötigt. 5 Jahre später untersuchte Démos zusammen mit Treumann und Schroeder (25) die Muskeldurchblutung bei Kindern, die an Duchenne'scher Muskeldystrophie erkrankt waren, unter verschieden großer Belastung. Bei hoher Belastung der Muskeln war die Durchblutung viel geringer als bei gesunden Testpersonen. Bei geringer Belastung jedoch floß durch die Muskelgefäße der Kranken mehr Blut als durch die Gefäße der Gesunden. Die Effizienz der Muskeldurchblutung war also vermindert, was immer dann der Fall ist, wenn ein großer Teil der Blutmenge durch Shunts läuft und das eigentliche Kapillarbett nicht erreicht. Doch dies war nicht die einzige Störung der Durchblutungsregulation. Es zeigte sich nämlich, daß die Reaktion der Gefäße auf Wärme, also die Fähigkeit zur Dilatation, bei älteren Kindern mit Dmp sehr herabgesetzt war, während jüngere Patienten keinen Unterschied zu gesunden Kindern aufwiesen. Die erste umfassende Theorie wie die pathologisch faßbaren Veränderungen des Muskels bei Dmp auf

Grund einer Störung des Gefäßsystems entstehen könnten, lieferte 1968 Cazzato (16). Er fand bei der Dmp viele Hinweise auf einen ischämischen Prozeß im Muskel, wobei es jedoch keine größeren Defekte an den Blutgefäßen gab. Folglich mußte die Ursache in einer funktionellen Störung der Mikrozirkulation zu suchen sein. Das konnte ein Defekt im präkapillären Sphinkter, ein vorübergehender Spasmus der Arteriolen sein, oder ein vermehrter Blutfluß durch A-V-Anastomosen, wodurch weniger Blut durch das Kapillarbett strömt.

Cazzato stellte dann folgende mögliche Pathogenese der Dmp auf:

- 1.) Die Grundursache könnte eine Störung des autonomen Nervensystems oder des Katecholaminstoffwechsels sein.
- 2.) Darauf kommt es zu einer Störung der Mikrozirkulation, sei es durch einen Defekt der nervösen Kontrolle der A-V-Anastomosen, einen vorübergehenden Spasmus der Arteriolen, oder durch einen Defekt des präkapillären Sphinkter.
- 3.) Durch Zunahme des Blutflusses durch A-V-Anastomosen und/oder vermindertes Blutvolumen im Kapillarbett kommt es zu einer vorübergehenden Ischämie.
- 4.) Auf Grund der Stasis im Kapillarbett und/oder der anoxischen Schädigung der Gefäßwände kommt es zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität. Diese erhöhte Durchlässigkeit tritt nicht in jedem Falle auf, sie könnte auch Folgeerscheinung einer Freisetzung histaminähnlicher Substanzen aus den degenerierenden Muskelfasern sein.

- 5.) Aus dem anoxischen Stimulus durch die Stasis im Kapillarbett und vielleicht auch durch ein vorübergehendes Oedem des Endo- und Perymysiums durch die erhöhte Gefäßpermeabilität resultiert dann die Bindegewebsproliferation, die ihrerseits zu Ernährungsstörungen der Muskelfasern führt. Diese sind, außer der Gefäßstörung, ebenso dem allmählichen Dickerwerden der endomysialen Zellscheide und der Veränderung der amorphen Interzellulärsubstanz zuzuschreiben, durch die der Austausch von zellulären Stoffwechselprodukten und Nahrungsstoffen zwischen Sarkoplasma und Kapillaren stattfindet.
- 6.) Die fortschreitende Bindegewebsvermehrung bedingt ein allmähliches Auseinanderdrängen des kapillären Netzwerkes.
- 7.) Dadurch entsteht wiederum eine Unterversorgung und milde chronische Ischämie des Muskelgewebes. Diese Ischämie stimuliert nun ihrerseits die Proliferation des Bindegewebes und mündet ein in den circulus vitiosus: Ischämie - Bindegewebsproliferation - Auseinanderdrängen der Kapillaren - Ischämie - Bindegewebsproliferation usw..

Die Ernährungsstörungen, die im Laufe dieser Pathogenese der Dmp auftreten und zu den faßbaren morphologischen Veränderungen der Muskelfasern führen, könnten auf die Verdickung der endomysialen Zellscheide und Störung des kapillären Netzwerkes als Folge der Bindegewebsproliferation, auf die Änderung der Grundsubstanz oder den verminderten Blutfluß als Folge der primären Störung der Mikrozirkulation zurückgeführt werden. Das bedeutete, daß für den Muskelstoffwechsel essentielle Verbindungen entweder zu langsam vom Blut antransportiert würden oder durch die Verdichtung des Bindegewebes und der Zellscheiden das Sarkoplasma garnicht in der erforderlichen Menge erreichten. Man könnte sich leicht vorstellen, daß durch diesen Mangel in der Muskelversorgung die für die Dmp typischen Änderungen der Muskelfaserstruktur hervorgerufen würden.

Kapuscinski und Mitarbeiter (42) bestimmten 1970 den Blutfluß im Muskel von Patienten mit Dmp mit radioaktiv markiertem Xenon. Sie fanden, daß die mittlere Durchblutung der Muskeln bei Dmp geringer ist als bei gesunden Kontrollpersonen. Ebenfalls ein Vertreter der Ischämie-Theorie ist King Engel (31). Er geht von der Gruppierung nekrotischer Muskelfasern bei Dmp aus und führt diese zurück auf eine Ischämie im Bereich der kleinen Arterien. Die Ausbildung von Kollateralen erlaube manchmal die Regeneration einzelner Gruppen von Muskelfasern. Durch wiederholte Ischämien und gelegentlich unvollständige Kollateralenbildung komme es zur Wucherung des Bindegewebes. Weiterhin bestätigt King Engel das Vorhandensein von Läsionen an den Arteriolen, die jedoch selbst Folge einer pharmakologischen oder biochemischen Anomalie sein könnten. Durch Embolisation von Gefäßen in Hasenmuskeln erzeugte Engel experimentell ähnliche Befunde wie bei Dystrophikern. Qualitativ ähnliche Befunde, aber in geringerem Ausmaß, fand er bei Genüberträgerinnen. Zusammen mit Mendell und Derrer (53) unternahm Engel dann auch Versuche an Ratten, denen die Bauch-aorta unterbunden worden war, was jedoch für sich allein zu keiner Schädigung der Muskulatur führte, da sich ein Kollateral-kreislauf ausgebildet hatte. Erst eine zusätzliche Dosis Serotonin führte zu kleinen Gruppen nekrotischer Muskelfasern. Ebenso fand man Gruppen regenerierender Fasern. Eine für sich allein unschädliche Dosis Noradrenalin führte zu einem ähnlichen Ergebnis. Wiederholte Injektionen dieser vasoaktiven Substanzen erzeugten chronische Stadien der Muskeldystrophie bei Ratten, mit Bindegewebsproliferation und atrophischen und hypertrophischen Fasern mit teilweiser Zentralisierung der Zellkerne. In den Blutgefäßen wurde keine Strukturveränderung gefunden. Es wäre aber möglich, daß die Dmp einer minimalen, genetisch determinierten, funktionellen Gefäßveränderung zuzuschreiben ist, welche erst unter Einfluß eines humoralen vasomotorischen Faktors in Erscheinung tritt. Dieses Zusammenwirken von funktioneller Gefäß-

anomalie und vasoaktivem Hormon führt dann zur vorübergehenden Vasokonstriktion. Als Folge der Ischämie degenerieren die Muskelfasern und regenerieren unvollständig. Nicht nur die funktionelle Gefäßveränderung sondern auch die bevorzugte Lokalisation der Dmp in proximalen Muskeln könnte genetisch determiniert sein.

O'Steen (65) behandelte dystrophische Mäuse mit dem Serotonin-antagonisten Methysergid-Bimaleat. Die dystrophischen Veränderungen bildeten sich nicht zurück, es trat jedoch eine Verlangsamung der Progression ein und damit eine Verlängerung des Lebens um 90%.

Mendell (54) untersuchte 1972 die 24-Stunden Ausscheidungsrate von Noradrenalin, Adrenalin und 5-Hydroxyindolessigsäure. Es zeigte sich kein Unterschied im Vergleich mit gesunden Probanden. Auch in der Cerebrospinalflüssigkeit wurde kein Unterschied im Gehalt an 5-Hydroxyindolessigsäure und Homovanillinsäure gefunden. Mendell betont jedoch, daß diese Ergebnisse nicht gegen die Möglichkeit einer Entstehung der Dmp durch Gefäßveränderungen sprächen, sondern für die Tatsache, daß abnorm große Mengen an biogenen Aminen an der Entstehung der Dmp nicht beteiligt sind.

Hatnaway (36) hatte bereits 1961 darauf hingewiesen, daß die Muskelfasern bei Dmp gleichmäßig degenerieren müßten, sollte die Ursache der Krankheit eine biochemische Abnormalität sein. Er unternahm Untersuchungen am Kaninchenmuskel, an dem er ähnliche Veränderungen wie bei Dmp nach Embolisation der Muskelearterien mit Dextran beobachtete, und wertete diese Ergebnisse als Argument für die vaskuläre Genese der Dmp.

I. Störungen des motorischen Nervensystems als Ursache der Dmp

Mc Comas und Thomas (20) untersuchten 1968 12 Knaben mit Duchenne'scher Muskeldystrophie. Sie machten ihre Beobachtungen an den Reizantworten des 1. dorsalen Interosseusmuskels am Fuß.

Botelho (9) hatte bereits 1960 bemerkt, daß die Erholungsphase des dystrophischen Muskels verlängert ist, und der Relaxation eine Plateauphase vorausgeht.

Bei den Untersuchungen von Mc Comas lagen in 11 der 12 Fälle die Kontraktionszeiten und die halben Relaxationszeiten über denen einer Kontrollgruppe. Die Kontraktionsdauer und die Erholungsdauer der Zuckungen im dystrophischen Muskel sind also länger als die im gesunden Muskel. Mehrere Ursachen könnten diese Verzögerung hervorrufen. Die Haut über den Muskeln ist bei den Dystrophikern um ungefähr 3°C kühler, also könnten auch die Muskeln kälter sein und deswegen langsamer reagieren. Auch könnten die veränderten Kontraktionszeiten und Relaxationsphasen durch eine verlängerte elektrische Aktivität im Muskel, nach Setzen eines einzelnen Stimulus bedingt sein. Ebenso könnten die kontraktilen Fasern durch umgebendes Bindegewebe gedämpft werden und so zu einer Verlängerung der Kontraktion und Relaxation führen.

Mc Comas schloß diese Möglichkeiten aus, denn Buller (13) beobachtete 1960 eine Verlängerung der Muskelzuckung auch bei Neugeborenen oder andererseits bei Fällen, in denen die motorische Innervation verändert war. Mc Comas vermutete eher eine funktionelle Unreife der dystrophischen Muskelfasern, was auf eine gestörte trophische Versorgung des Muskels zurückzuführen wäre.

1970 berichtete Mc Comas (19) über eine Methode die Zahl der Motoneurone im Muskel zu schätzen. Sein Verfahren bestand

darin, die durchschnittliche Amplitude einzelner Motoneuronenpotentiale zu finden, die durch Reizung des tiefen Peroneusnerven hervorgerufen wurden. Danach wurde die Amplitude des Muskelpotentials nach einer maximalen Reizung des Nerven gemessen. Dividierte er nun die Maximalamplitude durch die Durchschnittsamplitude so erhielt Mc Comas die ungefähre Anzahl der Motoneurone innerhalb des Muskels. In der Praxis war es möglich durch vorsichtige Steigerung der Reizstärke einzelne motorische Einheiten zu rekrutieren. Da die Intensität schrittweise erhöht wurde, bedeutete jeder Schritt die Erregung einer motorischen Einheit mehr. Die durchschnittliche Anzahl der Motoneurone in den Muskeln dystrophischer Knaben war weit geringer als bei einer Kontrollgruppe. Die relative Denervation des Muskels durch die verminderte Motoneuronenzahl schien kein diffuser Prozeß zu sein, der Muskelfasern zufällig befällt. Dies hätte nämlich eine generelle Abnahme der Amplituden der Motoneurone zur Folge gehabt. Einige Amplituden waren aber eher größer als normal, was Mc Comas (18) auf eine Reinnervation der Muskelfasern zurückführte. Die Anwesenheit relativ normaler Potentialamplituden zeigte, daß der Denervierungsprozeß sehr spezifisch einzelne motorische Einheiten in Gänze zerstörte. Da die Motoneurone auch einen trophischen Einfluß auf die Muskelfasern haben, zwingt der plötzliche Entzug dieses Einflusses infolge experimenteller oder pathologischer Denervation den Muskel zu Veränderungen, die auch für den Zustand der Muskulatur bei Muskeldystrophie charakteristisch sind. Mc Comas vermutete auf Grund seiner Untersuchungen die Ursache der bei 10 Jahren beginnenden Erkrankung der Motoneurone, welche mit der Zeit zum Absterben des Neurons führte.

Es fehlt nicht an Unterstützung für diese Theorie einer neuralen Genese der Muskeldystrophie.

So testeten Caspary und Mitarbeiter (15) die Sensibilisierung von Lymphozyten gegen Muskelgewebe, Protein aus dem Zentral-

nervensystem und Nervenbasisprotein aus dem Ischiasnerven. Überraschenderweise wirkte bei Dystrophikern nicht nur Muskelgewebe als Antigen, sondern auch Nervenprotein, obwohl keinerlei klinische Hinweise auf eine Neuropathie vorlagen. Das Ergebnis dieser Untersuchung wies darauf hin, daß nicht nur die Muskelfasern, sondern auch die Motoneurone bei Dmp degenerieren können. Es wäre jedoch möglich, daß die Atrophie der Nerven die Folge einer primären Schädigung des Muskels ist, welche zu degenerativen Veränderungen führt. Diese Veränderungen wiederum führen dann zu Abbauprodukten, gegen welche die Lymphozytensensibilisierung gerichtet ist.

Im Tierexperiment demonstrierte Buller (13), daß schnelle und langsame Muskeln ihre Kontraktionseigenschaften änderten, wenn man die zugehörigen Nerven vertauschte, d.h. der schnelle Muskel wurde langsam, der langsame schnell. Buller postulierte einen chemischen Faktor aus dem zentralen Nervensystem, der das Axon herunterwandere und einen direkten Einfluß auf die Kontraktionseigenschaften nehme. Es gibt bis jetzt zwar keinen Beweis für die Existenz eines "trophischen" Hormons im Nerven, aber die Passage von Protein von motorischen Nervenendigungen zum Muskel ist autoradiographisch nachgewiesen (43). In adrenergen Nerven, der adrenalen Medulla und in der Neurohypophyse ist eine Anzahl dieser Proteine isoliert und teilweise charakterisiert worden.

Später wies Dubowitz (27) nach, daß sich nach Vertauschung der Nerven nicht nur die Kontraktionseigenschaften der angehörigen Muskeln, sondern das ganze Enzymmuster der Muskelfasern verändert hatten. Er beobachtete auch verschiedene strukturelle Veränderungen im Muskel und ein "myopathisches Aussehen" vieler Abschnitte. Die Dmp könnte also durchaus die Folge einer Abnormität im motorischen Nervensystem sein.

Bei neueren Untersuchungen an Gewebekulturen (6) fand man, daß sich der dystrophische Muskel in der Kultur genauso verhält, wie gesundes Muskelgewebe mit keinem Unterschied in Wachstum und Morphologie. Es wurde angenommen, daß ein neuraler oder

humoraler Faktor in vivo für die dystrophischen Veränderungen verantwortlich sei, dessen Abwesenheit in vitro es dem Muskel ermögliche zu regenerieren.

Die Transplantationsexperimente Salafsky's (63) an Mäusen führten zu ähnlichen Schlüssen. Zerkleinerter Skelettmuskel geht bei Ratten als Auto- und Homotransplantat an, bei Mäusen auch als Heterotransplantat. Wurde nun das distale Ende eines peripheren Nerven in die Nähe des Muskeltransplantats gebracht, so entwickelten sich motorische Einheiten und die Reizung des Nerven rief eine Muskelzuckung hervor. Wurde zerkleinerter dystrophischer Muskel in eine gesunde Maus transplantiert, so ging das Transplantat an, es entwickelte ähnliche Kontraktionscharakteristiken wie normaler Muskel und verhielt sich in ähnlicher Weise wie ein Homotransplantat normalen Muskels auf einer gesunden Maus. Dagegen wurde das Transplantat normaler Muskulatur auf ein dystrophisches Tier bald abgestoßen (59). Salafsky zog aus seinen Experimenten den Schluß, daß sehr wahrscheinlich gewisse Dystrophien ihre Ursache im motorischen Nervensystem haben, wahrscheinlich im Motoneuron.

K. Diskussion

Seit der ersten Beschreibung des Krankheitsbildes der Dmp im Jahr 1838 durch Coste und Gioja (62) sind viele Jahrzehnte vergangen, viele gute Wissenschaftler versuchten die Ursache dieser heimtückischen Krankheit zu ergründen und viele gewissenhafte Ärzte bemühten sich die Krankheit selbst und ihre Folgen zu therapieren.

Es gibt inzwischen viele Theorien über die Entstehung der Dmp, doch sind einige davon bereits durch Überprüfungsuntersuchungen widerlegt.

So untersuchten Tyler und Perkoff (68) fast 30 Jahre nach Timme (67) und Bramwell (12) bei ihren Patienten den Kohlenhydratstoffwechsel, den Elektrolytstoffwechsel, den Grundumsatz, die Funktion der Nebennierenrinde und der Keimdrüsen, das Serumprotein, den Eiweißstoffwechsel und das Blutbild.

Sie fanden im Gegensatz zu Timme und Bramwell keinen Hinweis für eine Störung endokriner Drüsen als Ursache der Dmp.

Bereits 1933 hatte Curschmann (21) 26 Fälle, die wegen Morbus Basedow und anderen Krankheiten sympathektomiert worden waren nach Hinweisen auf dystrophische Veränderungen untersucht. Nur 1 Fall zeigte, 10 Jahre nach doppelseitiger Grenzstrangentfernung einen positiven bzw. verdächtigen Befund. Dies spricht nicht für die tierexperimentellen und an Sympathektomierten gefundenen Veränderungen, die Ken Kuré (45,46) beobachtet haben will. Auch die positiven anatomischen Sympathikusbefunde brauchen nicht die Ursache der Dmp sein, sie können ebenso gut eine Folgeerscheinung darstellen. Curschmann glaubte eher an die Möglichkeit einer cerebralen oder cerebellaren Lokalisation der Veränderungen am vegetativen Nervensystem.

Charcot (17) hatte bereits die völlige Unversehrtheit des sympathischen und des peripheren Nervensystems bei Dmp betont. Ebenso fand Foerster (34) bei der Exstirpation verschiedener Grenzstrangganglien keine auch nur geringe Atrophie der Hals-, Gesichts-, Schulter-, Arm- oder Beinmuskulatur. Auch Curschmann (21) beobachtete bei gleichzeitiger Ausschaltung des Halsgrenzstrangs, des Ganglion cervicale superius und des Ganglion sphenopalatinum, also des Sympathikus und Parasympathikus, keinerlei Atrophie der Gesichtsmuskulatur. Es scheint also so zu sein, daß Störungen des vegetativen Nervensystems bei Dmp eher die Ausnahme als die Regel sind.

Um diesem Problem auf den Grund zu gehen, untersuchte 1949 Vorderwinkler (69) an einem Brüderpaar das vegetativen System in seiner Funktion. Für die atypische Schweißausbreitung, die Rottmann (60,61) auf eine Störung der autonomen Innervation zurückführte, ist nach seinen Untersuchungen allein der atrophische Zustand der Schweißdrüsen verantwortlich, d.h. es handelt sich um ein sekundäres Geschehen in der Haut. Die Funktion der Vasomotoren war normal ebenso wie der Pilomotorenreflex ungestört war. Auch die Reaktion des Organismus auf Gabe von Adrenalin und Insulin war keineswegs anormal.

Vorderwinkler fand bei seinen Untersuchungen Ergebnisse wie bei gesunden Menschen, es waren also, was die Funktion betrifft, keinerlei Störungen des Sympathikus oder Parasympathikus zu beobachten.

Schemann, Levin und Soskin (64) untersuchten 1938 die Rolle des Pankreas an 5 Patienten mit Dmp. Weder im Pankreassaft, noch im Urin und den Stühlen konnte eine Störung der Pankreassekretion nachgewiesen werden.

Bradley (11) überprüfte 1975 die Theorie von der vaskulären Genese der Dmp durch Untersuchungen an Menschen und Mäusen mit der ¹³³Xenon Clearance unter maximaler Vasodilatation, entweder durch Anstrengung des Muskels oder Verschuß der Arterie. Die Ergebnisse hingen sehr vom Blutfluß ab und den Anteilen an Fett, Bindegewebe und Fasern im Muskel. Da sich die Berechnung des Blutflusses auf den Verteilungskoeffizienten von ¹³³Xe zwischen normalem Muskel und Blut stützt, und ein Verteilungskoeffizient für dystrophischen Muskel nicht bekannt ist, machte der unterschiedliche Fettgehalt der dystrophischen Muskeln eine genaue Bestimmung des Blutflusses unmöglich. Es zeigte sich jedoch, daß bei allen untersuchten dystrophischen Muskeln die Durchblutung entweder durch Anstrengung oder Verschuß der Arterie bis zum 7-fachen vermehrt werden konnte. Diese Steigerung entsprach der bei Kontrollpersonen. Jede Ischämie, welche für die Faserdegeneration verantwortlich gemacht wird, könnte durch diese Fähigkeit zur Vasodilatation leicht korrigiert werden. Eines der Hauptargumente Mendell's und Engel's (53) für die Ischämietheorie war das Vorhandensein kleiner Gruppen degenerierender Fasern. Wenn nun eine Muskelfaser untergeht und wieder regeneriert, müßten an ihrem Platz mehrere multizelluläre Myoblasten auftreten. Eine neuere Untersuchung von Isaacs, Bradley und Henderson (39) zeigte, daß auf diese Weise aus einer einzelnen Muskelfaser eine Gruppe regenerierender Fasern entstehen kann. Deswegen kann die Anwesenheit von Gruppen regenerierender Fasern nicht mehr als Beweis für die Theorie der vaskulären Genese der Dmp gewertet werden. Außerdem waren 70% der degenerierenden Fasern Einzelfasern und nur 1,1% standen in Gruppen, was bedeutet, daß der Krankheitsprozeß vor allem einzelne Fasern betrifft (11). Die vereinzelter Gruppen könnten möglicherweise einem sekundären Geschehen zugeordnet werden. Durch diese neuen Ergebnisse wird die Theorie der vaskulären Pathogenese der Dmp doch sehr in Frage gestellt und man sollte die Aufmerksamkeit doch wieder mehr dem Muskel selbst und seiner Biochemie zuwenden um vielleicht doch noch einen geninduzierten Enzymdefekt aufzudecken.

1974 veröffentlichten Panayiotopoulos und Mitarbeiter (57) eine Nachprüfung der Untersuchungsergebnisse von Mc Comas (18,19,20). Sie benutzten zur Kontrolle eine ähnliche Technik, wobei die Anstrengung unternommen wurde möglichst wenig Aktionspotentiale mit kleiner Amplitude zu übersehen, da sie vermuteten, das Aufnahmesystem von Mc Comas könnte kleine Amplituden unberücksichtigt gelassen haben. Panayiotopoulos fand bei seinen Patienten die Anzahl der motorischen Einheiten nicht erniedrigt, dagegen jedoch die Größe der Aktionspotentiale. Er kam zu dem Schluß, daß die Methode von Mc Comas große Zweifel an den Beweisen für die neurale Pathogenese der Dmp aufkommen läßt.

Diese Überprüfungsuntersuchungen lassen doch entschiedene Zweifel an der Richtigkeit der Theorien von einer endokrinen Störung, einer Störung im autonomen Nervensystem, einer Dysfunktion des Pankreas, einer vaskulären Genese und der neuralen Genese als Ursache der Dmp aufkommen. Übrig bleiben die Membrantheorie, die Bindegewebstheorie und die Möglichkeit, daß die Hauptursache für die Dmp im Aufbau der Zellorganellen zu finden ist, sowie die Autoimmuntheorie. Damit sich Antigen-Antikörperkomplexe mit Muskeleiweiß bilden können, muß das Protein jedoch erst einmal die Zelle verlassen, d.h. die Zellmembran muß durch irgendeinen schädlichen Einfluß ihre Funktion verloren haben. Das ist denkbar im Rahmen eines schweren Muskeltraumas; oder die Störung liegt von Geburt an vor, ist also durch einen Defekt im Aufbau, also genetisch bedingt. Ebenso können die Erhöhungen der Muskelenzyme im Blut wie der CPK, GOT, GPT und LDH nur auf einen Defekt in der Zellmembran zurückzuführen sein. Das bedeutet, daß bei der Dmp auf jeden Fall die Funktion der Zellmembran gestört ist. Da nun Phospholipide sowohl am Aufbau der Membranstrukturen, als auch der Enzymbindungen in den Mikrosomen und den Cristae mitochondriales beteiligt sind, die Synthese der

Phospholipide in den Mitochondrien jedoch wieder ATP-abhängig verläuft, ist es doch denkbar, daß die eigentliche Ursache der Dmp eine Störung im Energiestoffwechsel ist. Eine erhöhte Dephosphorylaseaktivität im wuchernden Bindegewebe um die Muskelfasern könnte zu einer geringeren ATP-Bildung durch Abbau der energiereichen Vorstufen, und das wiederum zu einer verringerten Energielieferung in die Zelle führen. Dadurch würden in den Zellen weniger oder unvollständige Phospholipide gebildet, was zu einer Störung der Enzymbindungen und der Funktion der Zellmembran führen könnte. Als Folge davon könnten Enzyme die Zelle durch die schadhafte Membran verlassen, ebenso aber energiereiche Verbindungen, die dann im umgebenden Bindegewebe dephosphoryliert werden. Durch den andauernden Enzym- und Energieverlust kann die Muskelzelle ihre Arbeit nicht erfüllen, sie wird dystrophisch. Irgendein Enzym, oder irgendein Vorgang muß jedoch verantwortlich dafür sein, daß die Aktivität der 5-Nukleotidase im Muskelbindegewebe erhöht ist, was Bourne und Golarz (10) nachgewiesen haben. Eine mögliche Erklärung wäre die Beobachtung Lahodas (47), daß nach Gabe von Allopurinol, das die Xanthinoxidase kompetitiv hemmt, Patienten mit Muskeldystrophie "eine vorübergehende (bis zu einer Stunde) subjektive Besserung der groben Kraft, insbesondere des Gehvermögens" verspürten. Damit wäre die Xanthinoxidase nicht nur verantwortlich für die Oxidation der Oxipurine zu Harnsäure, sondern auch möglicherweise für die Aktivierung der Dephosphorylasen im Bindegewebe. Da die progressive Muskeldystrophie vererbbar ist, könnte man durchaus eine Störung des Genabschnittes vermuten, auf dem die Anlagen für das Enzym Xanthinoxidase lokalisiert sind. Bereits Duchenne de Boulogne (28,29) vermutete die Ursache der progressiven Muskeldystrophie im Bindegewebe, das die Muskelzellen umgibt und es ist zu erwarten, daß nach einer Zeit, in der man den Ursprung dieser Krankheit überall suchte, nur nicht im betroffenen Organ selbst, sich die Forschungen wieder mehr auf die Muskelzelle selbst konzentrieren, auf den Ort, an dem letztlich das dystrophische Geschehen beginnt und sich weiterentwickelt.

I. Zusammenfassung

Es wird eine Zusammenfassung der Ursachentheorien der progressiven Muskeldystrophie gegeben, sowie ihre Entwicklung seit der Beschreibung des Krankheitsbildes durch Duchenne de Boulogne (28) im Jahre 1849 dargestellt.

Es stellt sich heraus, daß es für einige Theorien bereits Gegenbeweise gibt. Am wahrscheinlichsten ist die Theorie, daß die eigentliche Ursache der progressiven Muskeldystrophie eine Erhöhung der Aktivität des Enzyms 5-Nukleotidase im Muskelbindegewebe darstellt, welche die Energieversorgung der Muskelzelle stört und im Laufe der Zeit zu den bekannten dystrophischen Veränderungen des Muskels führt.

N. Zeittafel

- 1838 Coste und Gioja beschreiben als Erste das Krankheitsbild der Dmp.
- 1849 Duchenne erkennt die Dmp als primäre Erkrankung des Muskels.
- 1854/55 Duchenne ordnet in seiner Monographie der Dmp eine spinale Genese zu.
- 1861 Duchenne bezeichnet die Ursache der Dmp unbekannt.
- 1868 Duchenne vermutet nach einer Muskelbiopsie die Ursache der Dmp im umgebenden Bindegewebe.
- 1871 Charcot u. Duchenne finden das Nervensystem bei der Dmp unversehrt.
- 1872 Barsickow vermutet die Ursache der Dmp in einer Störung des sympathischen Nervensystems und der endokrinen Drüsen.
- 1884 Erb prägt den Begriff der "Dystrophia muscularis progressiva".
- 1885 Landouzy u. Déjérine erkennen die "hérédité directe" der Dmp.
- 1917 Timme bezeichnet die Dmp als Endokrino-pathie.
- 1925 Bramwell hält seine berühmte "Bradshaw Lecture on the Muscular Dystrophies, Sympathetic System and Endocrine Glands".

- 1927 Ken Kuré vermutet die Ursache der Dmp in einer Störung der autonomen Innervation des Muskels.
- 1933 Curschmann findet keinen Zusammenhang zwischen der Dmp und dem sympathischen Nervensystem.
- 1936 Meldolesi vermutet die Ursache der Dmp in einer gestörten Pankreassekretion.
- 1938 Schemann, Levin u. Soskin finden die Pankreassekretion bei Patienten mit Dmp normal.
- 1949 Vorderwinkler findet bei Dmp keine Störung des Sympathikus oder Parasympathikus.
- 1951 Tyler u. Perkoff finden bei der Dmp keine endokrinologischen Störungen.
- 1957 Démos u. Ecoiffier finden Druchblutungsstörungen der Muskulatur bei der Dmp.
- 1959 Bourne u. Golarz vermuten die Ursache der Dmp in einer Störung des Muskelbindegewebes.
- 1959 Ebashi entdeckt die CPK-Erhöhung bei der Dmp.
- 1964 Kleine u. Chlond vermuten die Ursache der Dmp in einer Störung des Muskelzellstoffwechsels.
- 1966 Blietz vermutet die Hauptursache der Dmp in einem Muskelzellmembrandefekt.
- 1968 Cazzato vermutet einen ischämischen Prozeß im Muskel.
- 1968 Mc Comas vermutet die Ursache der Dmp in einer Störung des Motoneurons.
- 1969 Dieffenthal u. Bergstrat erbringen bei der Dmp den Nachweis von Autoimmunantikörpern gegen Muskelgewebe

- 1971 King Engel findet bei Dmp eine Störung der Mikrozirkulation.
- 1972 Lahoda vermutet eine Beteiligung des Enzyms Xanthinoxidase an der Entstehung der Dmp.
- 1974 Attley u. Matheson entdecken bei Dystrophikern eine Störung der Lipidmembranen von Erythrozyten.
- 1975 Bradley findet bei Dystrophikern keine Störung der Muskeldurchblutung.

N. Literaturverzeichnis

- 1) Attley J. Defective cellular membrane
in muscular dystrophy.
Lancet 1/1974/42

- 2) Babinski J., Onanoff M. Myopathie progressive primitive.
Sur la corrélation qui existe
entre la prédisposition de
certains muscles à la myopathie
et la rapidité de leur développement.
Compt. rend. de la Soc. de Biol.(Paris)
40/1888/145

- 3) Bailey P., Jelliffe S.E. Tumors of the pineal body with
an account of the pineal syndrome;
the report of a case of teratoma of
the pineal and abstracts of all previously
recorded cases of pineal tumors.
Arch. Intern. Med. (Chicago)8/1911/851

- 4) Barsickow H. 2 Familien mit Lipomatosis muscularis
progressiva.
Diss. Halle 1972 Surgeon's General
Library Washington.

- 5) Becker P.E. Zur Genetik der Muskeldystrophien.
Arch. Klaus-Stift. Vererb.-Forsch. 33/1958/32

- 6) Bishop A., Gallup B., Skeate Y., Dubowitz V. Normal and diseased human muscle in
tissue culture. Morphological studies.
J. neurol Sci. 13/1971/333

- 7) Elietz R. J. Die Bedeutung der Membrantheorie für die Pathogenese und Behandlung der progressiven Muskeldystrophie.
Beitr. Orthop. Traumatol. 13/1966/778

- 8) Bompiano G., Meldolesi G. Alterazioni anatomoistologiche del pancreas in casi di distrofia muscolare progressiva.
Policlinico (sez. med.) 43/1936/593

- 9) Botelho S. Y. Beckett M. S., Bendler E. Mechanical and electrical responses of intact thenar muscles to indirect stimuli. Study of patients with pseudohypertrophic muscular dystrophy.
Neurology (Minneap.) 10/1960/601

- 10) Bourne G. H., Golarz M. N. Human muscular dystrophy as an aberration of the connective tissue.
Nature 183/1959/1741

- 11) Bradley W.G., O'Brien M.D., Walder D.N., Murchison D., Johnson M., Newell D.J. Failure to Confirm a Vascular Cause of Muscular Dystrophy.
Arch. Neurol. 32/1975/466

- 12) Bramwell E. Bradshaw lecture on the muscular Dystrophies, sympathetic system and endocrine glands.
Lancet 1/1925/1103

- 13) Buller A.J., Eccles J.C., Eccles R.M.
Differentiation of fast and slow muscles
in the cat hind limb.
J. Physiol. (Lond.) 150/1960/399
- 14) Cannon W.
Bodily Changes in Pain, Fear, Hunger, Rage.
D. Appleton & Co. 1915
- 15) Caspary E.A., Currie S., Field E.J.
Sensitized lymphocytes in muscular
dystrophy: evidence for a neural factor
in pathogenesis.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 34/1971/353
- 16) Cazzato G.
Considerations about a possible role
played by connective tissue proliferation
and vascular disturbances in the
pathogenesis of progressive muscular
dystrophy.
Eur. Neurol. 1/1968/158
- 17) Charcot
Lecons du Mardi à la Salpêtrière 1887-1888.
2ème édit. Paris 1892
- 18) Mc Comas A.J., Sica R.E.P.
Muscular dystrophy, Myopathy or Neuropathy.
Lancet 1/1970/1119
- 19) Mc Comas A.J., Sica R.E.P., Currie S.
Muscular dystrophy: Evidence for a
Neural Factor.
Nature 226/1970/1263

20) Mc Comas A.J., Thomas H.C.

Fast and Slow Twitch Muscles in Man.(301)
A Study of the Muscle Twitch in the
Duchenne type Muscular Dystrophy. (309)
J. Neurol. Sci. 7/1968/301, 309

21) Curschmann H.

Zur Frage der sympathicogenen Entstehung
der Erbschen Muskeldystrophie.
Z. ges. Neurol. Psychiat. 148/1933/335

22) Curveilhier M.

Sur la paralysie musculaire progressive
atrophique.
Arch. Gén. Méd. 1853, 1856

23) Démos J.

Pathogénie de la myopathie. Incidences
Thérapeutiques.
Méd. Inf. 7/1963/389

24) Démos J., Ecoiffier J.

Troubles circulatoires au cours de la
myopathie. Etudes artériographiques.
Rev. franc. Etudes clin. et biol.
2/1057/489

25) Démos J., Treumann F., Schroeder W.

Anomalies de régulation de la micro-
circulation musculaire chez les enfants
atteints de dystrophie musculaire
progressive par rapport à des enfants
normaux du même âge.
Rev. franc. Etudes clin. et biol.
13/1968/467

- 26) Dreyfus J.C., Schapira G.
Biochemie der progressiven Muskel-
dystrophie.
Klin. Wochenschr. 40/1962/373
- 27) Dubowitz V.
Muscular Dystrophy - Where is the Lesion?
Dev. Med. Child Neurol. 13/1971/238
- 28) Duchenne de Boulogne G.
Recherches électro-physiologiques,
pathologiques et thérapeutiques,
adressées à l'Académie des Sciences
(Paris) le 21 mai 1849.
Arch. Gén. Méd. 1849
- 29) Duchenne de Boulogne G.
Recherches sur la paralysie musculaire
pseudohypertrophique ou paralysie
mysclérosique.
Arch. Gén. Méd. 11/1868/5
- 30) Ebashi S., Toyokura Y. , Momoi H. Sugita H.
High creatine phosphokinase activity of
sera of progressive muscular dystrophy.
J. Biochem. (Tokyo) 46/1959/103
- 31) Engel W. K.
Nouvelle hypothèse sur la pathogénie
de la dystrophie musculaire pseudo-
hypertrophique de Duchenne.
Rev. Neurol. 124/1971/291

- 32) Erb W.H. Über die "juvenile Form" der progressiven Muskelatrophie, ihre Beziehungen zur sogenannten Pseudohypertrophie der Muskeln. Deutsches Arch. f. klin. Med. Leipz. 34/1884/467
- 33) Erb W.H. Gesammelte Abhandlungen. F.C.W. Vogel (Leipzig) Bd. I/1910/1021
- 34) Foerster O., Bumke O. Handbuch der Neurologie und Psychiatrie. Hrsg. O. Bumke, O. Foerster Berlin Bd. IV, XIV 1923, 1935
- 35) Harttung H. Muscular atrophy following resection of sympathetic nerve in asthma. Zentralbl. Chir. 51/1924/2300
- 36) Hathaway P.W., Engel W.K., Zellweger H. Experimental myopathy after microarterial embolization. Arch. Neurol. 22/1970/365
- 37) Heyck H., Laudahn G. Die progressiv-dystrophischen Myopathien Springer, Berlin 1969
- 38) Hitzig E. Haematorrhachis, Syringomyelie, abnorme Struktur des spinalen Markmantels. Allg. Z. f. Psychiat. etc. Berl. 1885/702

- 39) Isaacs E.R., Bradley W.G., Henderson G.
Longitudinal fibre splitting in muscular dystrophy: a serial cinematographic study.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 36/1973/813
- 40) Janney N.W., Goodhart S.P., Isaacson V.I.
The endocrine origin of muscular dystrophy.
Arch. Intern. Med. 21/1918/188
- 41) Jendrassik E.
Gibt es heilbare Fälle von Dystrophie.
Dtsch. Med. Wochenschr. 35/1909/830
- 42) Kapuscinska B., Kapuscinski A., Stroinka B.
Determination of blood flow in muscles using Xenon (^{133}Xe) in cases of progressive muscular dystrophy.
Pol. med. J. 9/1970/506
- 43) Korr I.M., Wilkinson P.N., Chornock F.W.
Anoxal delivery of neuroplasmic components to muscle cells.
Science 155/1967/342
- 44) Kleine T.O., Chlond M.
Zur Pathogenese der progressiven Muskeldystrophie (Erb).
Med. Klin. 59/1964/641
- 45) Kuré K.
Über die Pathogenese der Dystrophia musculorum progressiva.
Klin. Wochenschr. 6/1927/691

- 46) Kuré K. On the pathogenesis of Dystrophia
musculorum progressiva.
Lancet 1/1928/141
- 47) Lahoda F. Der erhöhte Harnsäurespiegel bei der
Dystrophia musculorum progressiva Erb.
Med. Monatsschr. 26/1972/558
- 48) Landouzy L., Déjérine J.
De la myopathie atrophique progressive:
myopathie sans neuropathie, débutant
d'ordinaire dans l'enfance, par la face.
Rev. Méd. franc. (Paris) 5/1885/81, 253
- 49) Levi L., de Rothschild H.
Myopathie atrophique progressive ou
myotonie améliorée par l'opothérapie
hypophysaire; considérations sur l'action
de l'hypophyse sur le système musculaire.
Rev. Neurol. 15/1907/613
- 50) Marina A. Gibt es "formes frustes" der muskularen
Dystrophie?
Dtsch. Med. Wochenschr. 34/1908/1087
- 51) Matheson D.W., Howland J.L.
Erythrocyte deformation in human muscular
dystrophy.
Science 184/1974/165
- 52) Meldolesi G., Bompiano G.
Sulla terapia della distrofia muscolare
progressiva a base di estratte pancreatici.
Policlinico (sez. prat.) 43/1936/1187

- 53) Mendell J.R., Engel W.K., Derrer E.C.
Duchenne Muscular Dystrophy: Functional Ischemia Reproduces its Characteristic Lesions.
Science 172/1971/1143
- 54) Mendell J.R., Murphy D.L., Engel W.K., Chase T.N, Gordon E.
Catecholamines and Indoleamines in patients with Duchenne muscular dystrophy.
Arch. Neurol. 27/1972/518
- 55) Meryon E.
On granular and fatty degeneration of the voluntary muscles.
Med.-Chir. Tr. Lond. 35/1852/73
- 56) Mittelbach F., Pongratz D.
Immunhistochemische Untersuchungen bei verschiedenen menschlichen Myopathien.
Virchow's Arch. path. Anat. 348/1969/181
- 57) Panayiotopoulos C.P., Scarpalezos S., Papapetropoulos Th.
Electrophysiological Estimation of Motor Units in Duchenne Muscular Dystrophy.
J. Neurol. Sci. 23/1974/89
- 58) Pearson C.M.
Muscular dystrophy. Review and recent observations.
Am. J. Med. 35/1963/632
- 59) Rolston J. L. L.
Muscle Transplantation into mice with muscular dystrophy.
Arch. Neurol. 26/1972/258

- 60) Rottmann A. Zur Pathogenese der progressiven Muskel-
dystrophie.
Z. ges. Neurol. Psychiat. 153/1935/550
- 61) Rottmann A. Beitrag zur Pathogenese der progressiven
Muskeldystrophie.
Wien. Klin. Wochenschr. 49/1936/529
- 62) Ruhräh J. Coste and Gioja 1838?
A note on the history of pseudohyper-
trophic muscular dystrophy.
Am. J. Dis. Child. 50/1935/212
- 63) Salafsky B. Functional studies of regenerated muscles
from normal and dystrophic mice.
Nature 229/1971/270
- 64) Schemann L., Lewin P., Soskin S.
Pseudohypertrophic muscular dystrophy.
An evaluation of recent studies.
J. A.M.A. 111/1938/2265
- 65) O'Steen W.K. Serotonin Antagonist increases longevity
in mice with hereditary muscular dystrophy.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 126/1967/579
- 66) Tal C., Liban E. Experimental production of muscular
dystrophy-like lesions in rabbits and
guinea pigs by an autoimmune process.
Isr. J. Med. Sci. 2/1963/242

Herrn PD Dr. F. Lahoda danke ich für die Überlassung
des Dissertationsthemas und für die gute Zusammenarbeit
bei der Erstellung der Dissertation.

Mein besonderer Dank gebührt meiner Ehefrau Sonja für
die Erledigung der Schreibarbeiten.

Lebenslauf

Herbert Hans Dorn, geb. 22. Juni 1952 in Augsburg

Eltern: Johann Friedrich Dorn, Offsetdrucker, und
Ehefrau Annemarie Dorn, geb. Holzhauser

1958	Eintritt in die Grundschule
1962	Übertritt in das Peutinger-Gymnasium, Augsburg
1971	Abitur
1971	Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilian-Universität, München
1972	Vorphysikum
1974	Physikum
1975	I. Teil der ärztlichen Prüfung
1977	II. Teil der ärztlichen Prüfung
1978	III. Teil der ärztlichen Prüfung am 25.04.78 in München Approbation als Arzt am 08.05.78 in München
1978	Am 05.06.78 Einberufung zum Grundwehrdienst

Seit April 1977 verheiratet mit
Sonja Elisabeth Ortolf

